

OBLON, FISHER, SPIVAK, McCLELLAND & MAIER, P.C.

COUNSELLORS-AT-LAW

CRYSTAL SQUARE FIVE, SUITE 400

1755 SOUTH JEFFERSON DAVIS HIGHWAY

ARLINGTON, VIRGINIA 22202 U. S. A.

TELEPHONE (703) 521-5940

IRVING MARCUS

1919-1982

MILTON STERMAN, OF COUNSEL*

PATENT TRADEMARK AND COPYRIGHT LAW
AND RELATED LICENSING AND LITIGATION

TELEX

248555 OPAT UR

89-2698 OBLONPAT AGTN

89-9138 OBLONPAT AGTN

CABLE ADDRESS

OBLONPAT WASHINGTON, D.C.

RAPIFAX (RICOH) FACSIMILE

ALL COUNTRIES

(703) 486-2347 G II, III

(703) 522-5019 G II

XEROX TELECOPIER FACSIMILE

U.S.A., CANADA, JAPAN

(703) 521-0083

ALL OTHER COUNTRIES

(703) 521-0053

NORMAN F. OBLON
STANLEY P. FISHER
MARVIN J. SPIVAK
C. IRVIN McCLELLAND
GREGORY J. MAIER
ARTHUR I. NEUSTAOT
ROBERT C. MILLER
RICHARD D. KELLY
JAMES D. HAMILTON
ECKHARD H. KUESTERS
ROBERT T. POUS
DAVID J. KERA
CHARLES L. GHOLZ
VINCENT J. SUNDERDICK*
RICHARD L. NEELEY, PH.D.

WILLIAM E. BEAUMONT
STEVEN B. KELBER*
STUART D. DWORK*
CHARLES L. WILLIS*
ROBERT F. GRUSE
SAMUEL H. BLECH*

FREDERICK D. VASTINE, PH.D.*
MURRAY TILLMAN*
JEAN-PAUL LAVALLEYE, PH.D.*
ROBERT R. COOK, PH.D.*

HONORABLE COMMISSIONER OF PATENTS & TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231

IN THE MATTER OF: Application Serial No.: 07/229,489
Applicant(s): TAKAO TAKAYA ET AL
Filing Date: August 8, 1988
For: NOVEL CRYSTALLINE 7-(2-(2-AMINOTHIAZOL-4-YL)-
2-HYDROXYIMINOACETAMIDO)-3-VINYL-4-CARBOXYLIC ACID
(SYN ISOMER)
Group Art Unit: 126
Examiner:

SIR:

Attached hereto for filing are the following papers:

Notice of Priority
Priority Document

Our check in the amount of -0- is enclosed covering any required fees. In the event any variance exists between the amount enclosed and the Patent and Trademark Office charges, please charge or credit the difference to our Deposit Account No. 15-0030. A duplicate copy of this letter is enclosed for that purpose.

Respectfully submitted,

OBLON, FISHER, SPIVAK,
McCLELLAND & MAIER, P.C.

Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618

MAIL ROOM
OCT 14 1988

NORMAN F. OBLON
STANLEY P. FISHER
MARVIN J. SPIVAK
C. IRVIN McCLELLAND
GREGORY J. MAIER
ARTHUR I. NEUSTADT
ROBERT G. MILLER
RICHARD D. KELLY
JAMES D. HAMILTON
ECKHARD H. KUESTERS
ROBERT T. POUS
DAVID J. KERA
CHARLES L. GHOLZ
VINCENT J. SUNDERDICK
RICHARD L. NEELEY, PH.D.

WILLIAM E. BEAUMONT
STEVEN B. KELBER
STUART D. DWORK
CHARLES L. WILLIS
ROBERT F. GNUSE
SAMUEL H. BLECH

FREDERICK D. VASTINE, PH.D.
MURRAY TILLMAN
JEAN-PAUL LAVALLEY, PH.D.
ROBERT R. COOK, PH.D.

OBLON, FISHER, SPIVAK, McCLELLAND & MAIER, P.C.

COUNSELLORS-AT-LAW
CRYSTAL SQUARE FIVE, SUITE 400
1755 SOUTH JEFFERSON DAVIS HIGHWAY
ARLINGTON, VIRGINIA 22202 U. S. A.

TELEPHONE (703) 521-5940

RECEIVED

OCT 16 1988

GROUP 120

noel mark
IRVING MARCUS
1919-1982

MILTON STERMAN, OF COUNSEL*

PATENT TRADEMARK AND COPYRIGHT LAW
AND RELATED LICENSING AND LITIGATION

TELEX

248855 OPAT UR
89-2698 OBLONPAT AGTN
89-9138 OBLONPAT AGTN

CABLE ADDRESS

OBLONPAT WASHINGTON, D.C.

RAPIFAX (RICOH) FACSIMILE

ALL COUNTRIES
(703) 486-2347 G II, III
(703) 522-5019 G II

XEROX TELECOPIER FACSIMILE

U.S.A., CANADA, JAPAN
(703) 521-0083
ALL OTHER COUNTRIES
(703) 521-0053

HONORABLE COMMISSIONER OF PATENTS & TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231

IN THE MATTER OF: Application Serial No.: 07/229,489
Applicant(s): TAKAO TAKAYA, ET AL
Filing Date: August 8, 1988
For: NOVEL CRYSTALLINE 7-(2-(2-AMINOTHIAZOL-4-YL)-
2-HYDROXYIMINOACETAMIDO)-3-VINYL-4-CARBOXYLIC ACID
(SYN ISOMER)
Group Art Unit: 126
Examiner:

SIR:

Attached hereto for filing are the following papers:

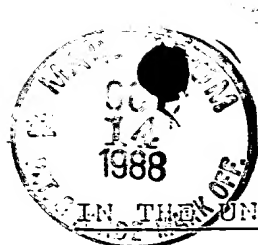
Notice of Priority
Priority Document

Our check in the amount of -0- is enclosed covering any required fees. In the event any variance exists between the amount enclosed and the Patent and Trademark Office charges, please charge or credit the difference to our Deposit Account No. 15-0030. A duplicate copy of this letter is enclosed for that purpose.

Respectfully submitted,

OBLON, FISHER, SPIVAK,
McCLELLAND & MAIER, P.C.

Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

RECEIVED

2

IN RE APPLICATION OF:

TAKAO TAKAYA ET AL

SERIAL NUMBER: 07/229,489

FILED: August 8, 1988

FOR: NOVEL CRYSTALLINE 7-(2-(2-AMINOTHIAZOL-4-YL) -2-HYDROXYIMINOACETAMIDO-3-VINYL-3-CEPHEM-4-CARBOXYLIC ACID (SYN ISOMER)

OCT 18 1988

GROUP 120

GROUP ART UNIT: 126

EXAMINER:

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

HONORABLE COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS
WASHINGTON, D.C. 20231

SIR:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that Applicants claim as priority date August 19, 1987, the filing date of the corresponding convention application filed in JAPAN. The corresponding convention application bears Serial Number 62-206199.

A certified copy of the corresponding convention application is being submitted herewith.

Respectfully submitted,

OBLON, FISHER, SPIVAK,
McCLELLAND & MYER, P.C.

Norman F. Oblon
Registration Number 24,618
Attorney for Applicants

Crystal Square Five - Suite 400
1755 S. Jefferson Davis Highway
Arlington, Virginia 22202
(703) 521-5940

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

K-ENV

OCT 18 1988

GROUP 120

別紙添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 1987年8月19日

出 願 番 号
Application Number: 昭和62年特許願第206199号

出 願 人
Applicant(s): 藤沢薬品工業株式会社

1988年7月20日

特許庁長官
Director-General,
Patent Office

吉田文毅



出証昭 63-35962



(14,000円)

国際分類 C07D501/22

特 許 願 (特許法第38条ただし書き
の規定による特許出願)

昭和62年 8 月 19 日



特許庁長官 小 川 邦 夫 殿



1. 発明の名称

7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル)
- 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド] - 3 -
ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (シン
異性体) の新規結晶

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数

2

3. 発 明 者

川西市水明台 1 - 5 - 8 7

高 谷 隆 男

(ほか 3 名)

4. 特許出願人

大阪市東区道修町 4 丁目 3 番地

(5 2 4) 藤沢薬品工業株式会社

代表者 藤 澤 友 吉 郎

62 206199

方 式
審 査



弁理士

5. 代理人

〒532

大阪市淀川区加島2丁目1番6号

藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内

(6300) 弁理士 青木 高



6. 添付書類の目録

(1) 明細書	1 通
(2) 委任状	1 通
(3) 副本	1 通

7. 前記以外の発明者

池田市緑丘2-2-10

白井文幸

箕面市栗生外院244-1

中村仁司

豊中市北緑丘1-2-6-504

因幡保延

明 細 書

1. 発明の名称

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸
(シン異性体)の新規結晶

2. 特許請求の範囲

- 1) 以下の物性値を有する7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)のA型結晶。

IR (ヌジヨール) : 1760, 1670, 1620 cm^{-1}

粉末X線回折値:

2 θ (°)	相 対 強 度
11.7	18
12.5	15
14.7	76
16.6	16

2 θ (°)	相 対 強 度
17.8	56
18.9	22
19.1	16
21.5	100
22.0	70
23.4	38
24.4	80
25.3	22
26.9	10
27.6	22
28.0	40
29.6	18

2) 以下の物性値を有する7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)のB型結晶。

井理士

IR (スジョール) : 3300, 1780, 1660, 1600,

1535, 1455 cm^{-1}

粉末 X 線回折値 :

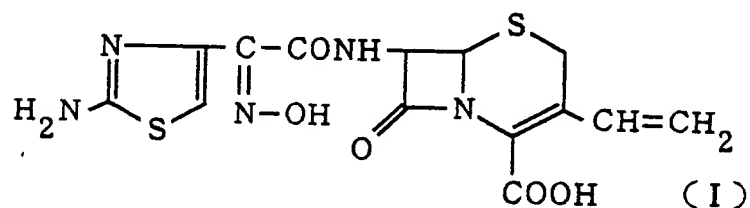
2 θ (°)	相 対 強 度
5.8	18
7.8	28
8.0	21
11.7	100
15.6	43
16.1	68
18.0	14
18.7	57
19.4	31
20.9	50
21.2	57
22.3	75
22.5	36
23.5	10
24.4	60

2 θ (°)	相 対 強 度
25.1	12
25.6	54
26.2	63
28.0	16
28.6	22
28.8	30

3. 発明の詳細な説明

「産業上の利用分野」

本発明は、化学式：



で示される抗菌剤として優れた、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)の新規結晶に関するものであり、医薬の分野において有用。

である。

「発明が解決しようとする問題点」

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(I)は、特開昭59-89689号公報に記載されているが、そこで提供されているものは無晶形の粉末状物質あるいは結晶としては不完全なものであり、純度や安定性などの点で十分に満足できるものではなかった。従って、医薬としてより適した高純度で安定性の高い結晶を創製することが望まれていた。

本発明の発明者らは、鋭意研究の結果以下に記載された7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(I)の新規A型結晶ならびにB型結晶を得ることに成功し本発明を完成した。

「問題点を解決するための手段」

本発明の 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(I)の新規 A 型結晶ならびに B 型結晶は以下に示される物性を有する。

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)の A 型結晶の物性

IR (ヌジョール) : 1760, 1670, 1620 cm^{-1}

粉末 X 線回折値 :

2 θ (°)	相 対 強 度
11.7	18
12.5	15
14.7	76
16.6	16
17.8	56
18.9	22

2 θ (°)	相 対 強 度
19.1	16
21.5	100
22.0	70
23.4	38
24.4	80
25.3	22
26.9	10
27.6	22
28.0	40
29.6	18

測定条件

対陰極 : Cu フィルター : Ni

管電圧 : 30kv 管電流 : 10mA

検出器 : シンチレーションカウンター

7 - [2 - (2' - アミノチアゾール - 4 - イル)
- 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド] - 3 - ビ
ニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (シン異性

体)のB型結晶の物性

IR (スジョール) : 3300, 1780, 1660, 1600, 1535,

1455 cm^{-1}

粉末X線回折値:

2 θ (°)	相 対 強 度
5.8	18
7.8	28
8.0	21
11.7	100
15.6	43
16.1	68
18.0	14
18.7	57
19.4	31
20.9	50
21.2	57
22.3	75
22.5	36
23.5	10

2 θ (°)	相 対 強 度
24.4	60
25.1	12
25.6	54
26.2	63
28.0	16
28.6	22
28.8	30

(測定条件は、A型結晶の場合と同じである)

以下に、本発明の化合物(I)のA型結晶ならびにB型結晶の製法を詳細に述べる。

A型結晶の製法

A型結晶は、化合物(I)を含む溶液を室温ないし加温下で酸性となし、結晶を析出させることにより得ることができる。

化合物(I)を含む溶液の好ましい例としては、例えば化合物(I)のアルカリ金属塩の水溶液が挙げられ、この水溶液を必要により活性炭等のカラ

ムクロマトグラフィーに付した後に酸性となす。
この酸性となす操作は好ましくは室温～40℃の範囲で、より好ましくは30～40℃で、塩酸等の酸を添加することにより行なわれる。酸の添加量は、水溶液のpH値が1～4となるような量が好ましい。

また、A型結晶は、化合物(I)をアルコール(好ましくは、メタノール)に溶解させ、加温下(好ましくは、40℃以下)で、好ましくは該溶液と同程度の温度の温水を加えた後、ゆっくりと攪拌を続け、次いで、これを室温にまで冷却した後放置することによっても得ることができる。

以上の製法により得られる化合物(I)のA型結晶は、常法により濾取、乾燥される。

このようにして得られるA型結晶の水分含量は約0.8%(カールフィッシャー法により測定)である。

B型結晶の製法

B型結晶は、化合物(I)の酸付加塩を水に溶解させ、溶解した溶液を放置して結晶を析出させる

ことにより得ることができる。

使用される化合物(I)の酸付加塩としては、例えば、硫酸塩、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、3-(N-ホルミル-N-ヒドロキシアミノ)プロピルホスホン酸等の無機または有機酸塩が挙げられるが、好ましくは硫酸塩が挙げられる。

また、B型結晶は、化合物(I)を含む溶液を酸性となし、冷却下に放置して結晶を析出させることにより得ることもできる。

化合物(I)を含む溶液の好ましい例としては、A型結晶の製法で述べたような化合物(I)のアルカリ金属塩の水溶液もしくはそのアルコール性水溶液が挙げられ、この溶液を必要により活性炭等のカラムクロマトグラフィーに付した後、酸性となす。この酸性となす操作は、好ましくは冷却下～室温で、塩酸等の酸を添加することにより行なわれる。酸の添加量は、水溶液のpH値が1～4となるような量が好ましい。また、酸性となした後の溶液の放置は冷却下、好ましくは、0～5℃の範囲で行なわれる。

特許
第1000
号

以上の製法により得られる化合物(I)のB型結晶は、常法により濾取、乾燥される。

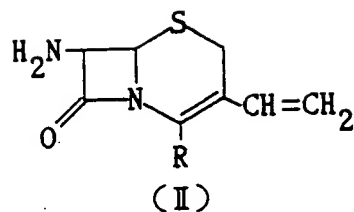
このようにして得られるB型結晶の水分含量は6～8%（カールフィッシャー法により測定）である。

次に、本発明で使用される化合物(I)の製法について詳述する。

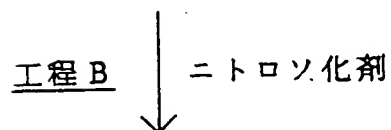
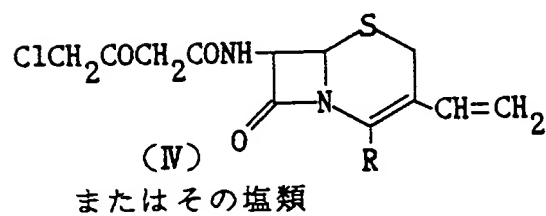
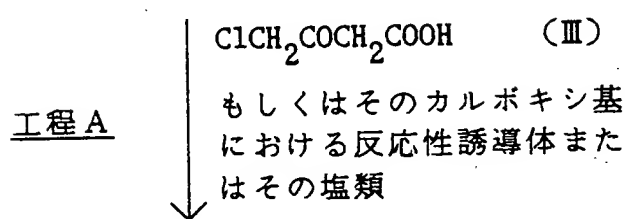
化合物(I)の製法

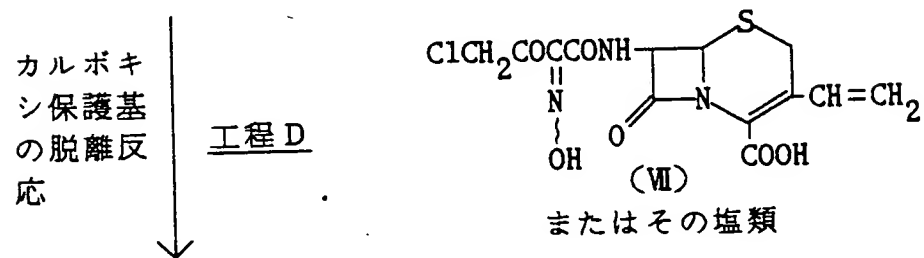
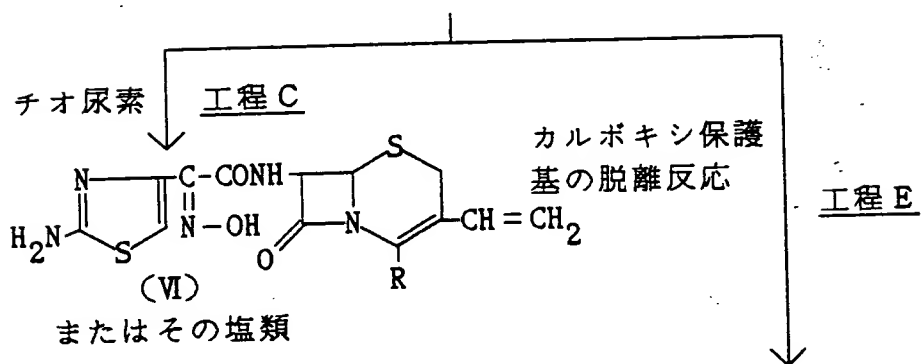
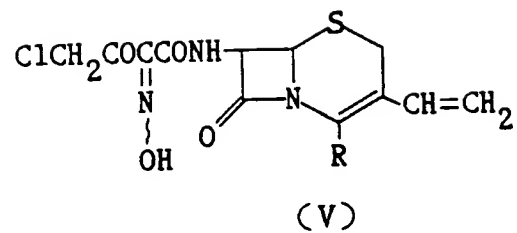
化合物(I)またはその塩類は、前述の特開昭59-89689号公報に記載された方法により製造することができるが、特に化合物(I)を高収率で得るには、以下の反応式で示される方法により行なうのが好ましい。

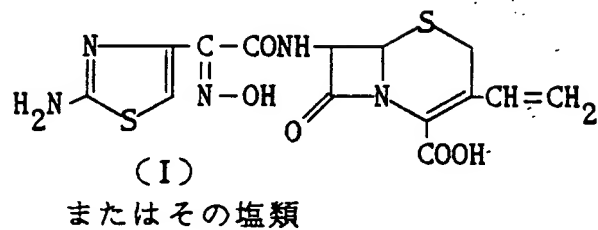
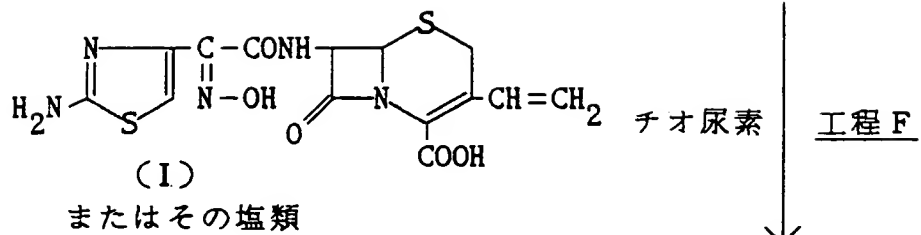
特許
第1000
号



もしくはそのアミノ基における反応性
誘導体またはその塩類







（式中、Rは保護されたカルボキシ基を意味する）

上記のRにおける好適な「保護されたカルボキシ基」としては、セファロスポリン化合物の分野において通常用いられるものが挙げられるが、例えばエステル化されたカルボキシ基が挙げられる。この「エステル化されたカルボキシ基」の好ましい例としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、ベンズヒドリルオキシカルボニル基、トリチルオキシカルボニル基等のアル（低級）アルコキシカルボニル基が挙げられる。

化合物(I)の好適な塩類は、塩基との塩、酸付加塩などの慣用の無毒性塩類であり、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土金属塩、アンモニウム塩などの無機塩基との塩、例えばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミ

新理
51

ン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミンなどの有機塩基との塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸付加塩、例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機カルボン酸付加塩もしくは有機スルホン酸付加塩、例えば3-(N-ホルミル-N-ヒドロキシアミノ)プロピルホスホン酸塩、2-ヒドロキシ-3-(N-ヒドロキシアミノ)プロピルホスホン酸塩等の有機ホスホン酸付加塩などの有機酸付加塩；例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の塩基性アミノ酸または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

上記化合物(I)の製造法を以下に詳述する。

工程 A

化合物(IV)またはその塩類は、化合物(II)もしくはそのアミノ基における反応性誘導体またはそ

の塩類に、化合物(Ⅲ)もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩類を反応させることにより製造できる。

化合物(Ⅱ)のアミノ基における反応性誘導体としては、慣用の誘導体例えば、化合物(Ⅱ)と、トリメチルシリルアセトアミド、ビス(トリメチルシリル)アセトアミド、ビス(トリメチルシリル)尿素等のようなシリル化合物との反応によって生成するシリル誘導体が挙げられ、また化合物(Ⅲ)の反応性誘導体としては、酸塩化物、酸臭化物等のような酸ハロゲン化物が挙げられ、これらの酸ハロゲン化物はジケテンとハロゲンとの反応によって製造できる。

化合物(Ⅱ)の塩類としては、化合物(Ⅰ)における酸付加塩の例示がそのまま挙げられ、化合物(Ⅲ)の塩類としては、化合物(Ⅰ)における塩基との塩の例示がそのまま挙げられる。

反応は通常、水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ベンゼン、四塩化炭素、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロ

フラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ピリジン、ヘキサメチルホスホルアミド等のこの反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物中で行なわれる。

反応温度は特に限定されないが、通常冷却下ないし加温下で行われる。

工程 B

化合物(V)は、化合物(IV)またはその塩類にニトロソ化剤を反応させることにより製造できる。

ニトロソ化剤としては、亜硝酸およびその誘導体、例えば塩化ニトロシル、臭化ニトロシル等のニトロシルハロゲン化物、例えば亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等の亜硝酸アルカリ金属、例えば亜硝酸ブチル、亜硝酸ペンチル、亜硝酸イソアミル等の亜硝酸アルキル等が挙げられる。

ニトロソ化剤として亜硝酸の塩、例えばそのアルカリ金属塩を使用する場合、例えば塩酸、硫酸、ぎ酸、酢酸等の無機または有機酸の存在下で

反応を行うのが好ましい。

この反応はアセチルアセトン、アセト酢酸エチル等のような活性メチレン化合物の存在下で行うことが好ましい。

この反応は通常、水、酢酸、ベンゼン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン等のこの反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物中で行われる。

反応温度は特に限定されないが、通常冷却下ないし常温で行われる。

化合物(V)は、単離精製することなく、次の工程Cの原料として用いることもできる。

工程 C

化合物(VI)またはその塩類は、化合物(V)に、チオ尿素を反応させることにより製造できる。

この反応は通常、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジオキサン、水、酢酸、ギ酸等のこの反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒ま

たはそれらの混合物中で行われる。

反応温度は特に限定されないが、通常冷却下ないし加温下で行われる。

工程 D

化合物(I)またはその塩類は、化合物(VI)またはその塩類をカルボキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造できる。

化合物(VI)の塩類としては、化合物(I)において例示した酸付加塩がそのまま挙げられる。

この反応におけるカルボキシ保護基の脱離方法としては、加水分解、還元等のような慣用の方法が挙げられる。

(i) 加水分解

加水分解は酸の存在下に行うのが好ましい。

そのような酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸、酸性イオン交換樹脂等が挙げられる。これらの酸のうち、トリフルオロ酢酸およびp-トルエ

ンスルホン酸のような有機酸を使用する場合、例えばアニソール等の陽イオン捕捉剤の存在下に反応を行うことが望ましい。

さらに上記酸の代りに、三ふっ化ほう素、三ふっ化ほう素エーテレート、三塩化アルミニウム、五塩化アンチモン、塩化第二鉄、塩化第二すず、四塩化チタン、塩化亜鉛等のようなルイス酸も使用することができ、さらにルイス酸を使用する場合にもアニソールのような陽イオン捕捉剤の存在下で反応を行うことができる。

加水分解は通常、塩化メチレン、水、メタノール、エタノール、プロパノール、第三級ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジオキサン等のこの反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物中で行われ、さらに前記酸が液体である場合も溶媒として使用することができる。

この加水分解の反応温度は特に限定されないが、通常冷却下ないし加温下で行われる。

(i)還元

還元は化学還元および接触還元を含む慣用の方法により行われる。

化学還元で使用される還元剤としては、例えば亜鉛、鉄等の金属もしくは例えば塩化クロム、酢酸クロム等の金属化合物と、ぎ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等の有機もしくは無機酸との組合せが挙げられる。

接触還元で使用される触媒としては、例えば白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線等の白金触媒、例えばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭素、コロイドパラジウム、パラジウム硫酸バリウム、パラジウム炭酸バリウム等のパラジウム触媒、例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触媒、例えば還元コバルト、ラネーコバルト等のコバルト触媒、例えば還元鉄、ラネー鉄等の鉄触媒、例えば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅等の銅触媒等のような慣用の

触媒が挙げられる。

還元は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、N,N-ジメチルホルムアミドのような、この反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物中で行われる。さらに、化学還元を使用される前記酸が液体である場合、それらを溶媒として使用することもできる。またさらに、接触還元を使用される溶媒としては、上記溶媒に加えて、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の慣用の溶媒またはそれらの混合物が挙げられる。

反応温度は特に限定されないが、通常冷却下ないし加温下で行われる。

工程 E

化合物(VII)またはその塩類は、化合物(V)を、カルボキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造できる。

化合物(VII)の塩類としては、化合物(I)において例示した塩基との塩が挙げられる。

この反応におけるカルボキシ保護基の脱離反応、

は、工程 D において説明された方法と同様にして行われる。

工程 F

化合物 (I) またはその塩類は、化合物 (VII) またはその塩類に、チオ尿素を反応させることにより製造できる。

この反応は、工程 C において説明された方法と同様にして行われる。

以上の方法により得られた化合物 (I) が遊離の形である場合には、常法により、その塩類、特に酸付加塩に導くことができ、また、得られた化合物 (I) がその塩類である場合には、常法により遊離の化合物に導くことができる。

以上の方法は、化合物 (I) を高収率で得る方法であり、有用である。また、化合物 (I) を大量合成するのに適したものである。

「発明の効果」

本発明により提供される 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシイミ

ノアセトアミド] - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (シン異性体) の新規結晶は、公知のその粉末状物質等に比較して、純度や安定性等の点でより優れており、従って、医薬としてより適したものである。

「実施例」

以下、製造例ならびに実施例により、本発明をさらに詳細に説明する。

7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド] - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (シン異性体) またはその塩類の製造

製造例 1

7 - アミノ - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のベンズヒドリルエステルの塩酸塩 (26.6kg) を、N, N - ジメチルアセトアミド (78ℓ) に溶解し、-10°Cまで冷却する。

別途、ジケテン (7.6kg) を塩化メチレン (130ℓ) に溶解した溶液に、-25°C以下で塩素 (6.5kg) を通気して得た 4 - クロロアセト酢酸クロリ

ドの塩化メチレン溶液を、上記の溶液に攪拌下、
-5 ~ 0 °Cにて滴下する。滴下終了後、同温で30
分間攪拌を続ける。

反応終了後、反応液に塩化メチレン(130ℓ)
を加えた後、6%炭酸水素ナトリウム水溶液(260
ℓ)を加え、5 °Cで抽出する。次いで、有機層を
水(156ℓ)にて5 °Cで洗浄する。有機層を182ℓ
になるまで減圧濃縮した後、アセトン(130ℓ)
を加え、再度182ℓになるまで減圧濃縮する。濃
縮液にアセトン(78ℓ)を加え、次いで20°Cでメ
タノール(130ℓ)を滴下する。10分間攪拌した
後、水(260ℓ)を加え、攪拌下5 °Cにまで冷却
した後、一夜静置する。

析出する結晶を濾取し、30%メタノール水溶液
(130ℓ)で洗浄した後、乾燥して、7-(4-
クロロアセトアセトアミド)-3-ビニル-3-
セフェム-4-カルボン酸のベンズヒドリルエス
テル(31.3kg)を得る。

融点 : 171°C

IR (ヌジオール) : 3260, 1775, 1713, 1661, 1224, .

698 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 9.18 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.6-7.1 (10H, m), 6.98 (1H, s), 6.76 (1H, dd, $J=18\text{Hz}$ および 11Hz), 5.80 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$ および 5Hz), 5.63 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.22 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 3.93 及び 3.60 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 3.61 (2H, s)

製造例 2

7-(4-クロロアセトアセトアミド)-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸のベンズヒドリルエステル (30.8kg) を塩化メチレン (290 l) に懸濁し、 -5°C に冷却する。冷却後、10.6N の塩化水素テトラヒドロフラン溶液 (267 ml) を添加し、次いで亜硝酸イソアミル (7.1 kg) を添加した後、 0°C にて60分間攪拌を続ける。

得られた 7-(4-クロロ-2-ヒドロキシミノアセトアセトアミド)-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸のベンズヒドリルエステ

ルの塩化メチレン溶液を、チオ尿素(6.5kg)を
N,N-ジメチルアセトアミド(78ℓ)に溶解し
た溶液に、1時間で添加しながら減圧濃縮下反応
を行う。塩化メチレンを留去した後、50℃で30分
間攪拌を続ける。反応終了後、20℃でアセトン
(145ℓ)および5%炭酸水素ナトリウム水溶液
(73ℓ)を加え、この溶液を20℃に温度を保ちなが
ら水(290ℓ)中へ20分間で滴下する。滴下終了
後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で溶液のpHを
6に調整し、攪拌下に5℃に冷却した後、一夜静
置する。

析出する結晶を濾取し、40%アセトン水溶液
(145ℓ)で洗浄後、乾燥して、7-[2-(2-
アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキ
シイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セ
フェム-4-カルボン酸のベンズヒドリルエステ
ル(シン異性体)(36.9kg)を得る。

IR (スジョール) : 3320, 1782, 1720, 1670, 1670,

1618, 1528, 1220, 698 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 11.31 (1H, s), 9.58 (1H,

d, J=8Hz), 7.6-7.2 (10H, m), 7.14 (2H, ブロード s), 6.98 (1H, s), 6.79 (1H, dd, J=18Hz および J=11Hz), 6.72 (1H, s), 5.92 (1H, dd, J=8Hz および 5Hz), 5.67 (1H, d, J=18Hz), 5.31 (1H, d, J=11Hz), 5.29 (1H, d, J=5Hz), 3.93 及び 3.60 (2H, ABq, J=18Hz)

製造例 3

7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド] - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸のベンズヒドリルエステル (シン異性体) (35kg) をアニソール (239ℓ) に懸濁し、-10°C まで冷却する。同温度で、攪拌下 98% ギ酸 (3.3kg) 及び 47% 三ふっ化ほう素エーテレート (54kg) を添加し、-1 ~ 1 °C にて 40 分間攪拌を行う。

反応液に、-10°C に冷却したアセトン (199ℓ) を添加する。この溶液と、12% 水酸化ナトリウム水溶液を、-10°C に冷却した水 (265ℓ) 及びアセトン (212ℓ) の混液中に、攪拌下同時に滴下

し、 $-10 \sim 0^{\circ}\text{C}$ にて、 $\text{pH } 4 \sim 6$ の範囲内で中和反応を行う。

中和反応後静置し分液を行う。水層に酢酸エチル (106ℓ) を加え洗浄し、分液する。水層を再度酢酸エチル (106ℓ) にて洗浄した後、水層を減圧下に557ℓまで濃縮する。濃縮液を 20°C で17.5%塩酸にて $\text{pH } 3.7$ に調整し、結晶を析出させる。攪拌下 5°C に冷却し、一夜攪拌する。析出した結晶を濾取し、水 (133ℓ) で洗浄した後、乾燥して、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフエム-4-カルボン酸(シン異性体) (17.3kg) を得る。

IR (ヌジオール) : 3295, 1767, 1683, 1620, 1518,

1013 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 11.27 (1H, ブロード s), 9.53

(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.11 (2H, ブロード s), 6.96

(1H, dd, $J=18\text{Hz}$ および 11Hz), 6.70 (1H,

s), 5.80 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$ および 5Hz), 5.60

(1H, d, $J=18\text{Hz}$), 5.31 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.20

(1H, d, J=5Hz), 3.87 及び 3.53 (2H, ABq, J=18Hz)

製造例 4

7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸のベンズヒドリルエステルの塩酸塩 (68.9 g) およびビス(トリメチルシリル)尿素 (103 g) をテトラヒドロフラン (700 ml) に溶解し、-25°C まで冷却する。この溶液に、ジケテン (17.9 g) の塩化メチレン (50 ml) 中溶液と塩素 (14.9 g) の四塩化炭素 (100 ml) 中溶液とを -40 ~ -30°C で反応させて得られる 4-クロロアセト酢酸クロリドを -25°C にてゆっくりと加え -15°C で 1 時間攪拌する。反応液を酢酸エチル (900 ml) と水 (900 ml) との混合溶液中に注ぎ、有機層を分取して塩化ナトリウム水溶液 (700 ml) にて洗浄する。溶媒を留去して生成した結晶にイソプロピルエーテル (700 ml) を加え 1 時間氷冷下攪拌する。結晶を濾取し乾燥して、7-(4-クロロアセトアセトアミド)-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸のベンズヒドリルエステル

(72.5 g) を得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 3.55 (2H, ABq, J=18Hz), 3.60
(2H, s), 4.17 (2H, s), 4.99 (1H, d, J=5Hz),
5.27 (1H, d, J=11Hz), 5.42 (1H, d, J=17Hz),
5.81 (1H, dd, J=5Hz および 8Hz), 6.95
(1H, s), 7.0 (1H, dd, J=11Hz および 17Hz),
7.10-7.53 (10H, m)

製造例 5

7-(4-クロロアセトアセトアミド)-3-
ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸のベンズ
ヒドリルエステル(5.0 g)の塩化メチレン(45
ml)および酢酸(16.5ml)中溶液に、亜硝酸ナト
リウム(1.35 g)を水(2.5ml)に溶かした溶液
を-20°Cにて滴下し、8分間攪拌する。アセト酢
酸エチル(1.27 g)を加えて5分間攪拌した後、
反応液を水で3回洗浄する。有機溶媒を留去して
得られる残渣をイソプロピルエーテルを用いて結
晶化させ、濾取し乾燥して、7-(4-クロロ-
2-ヒドロキシイミノアセトアセトアミド)-3-
ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸のベン

ズヒドリルエステル (4.36 g) を得る。

IR (ヌジール) : 3260, 1765, 1705, 1650,
1540 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 3.60 (2H, ブロード s), 4.74
(2H, s), 5.09 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.33 (1H, d,
 $J=11\text{Hz}$), 5.49 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.80 (1H,
dd, $J=5\text{Hz}$ および 8Hz), 6.99 (1H, s), 7.10
(1H, dd, $J=11\text{Hz}$ および 17Hz), 7.18-7.57
(10H, m), 9.38 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製造例 6

7-(4-クロロ-2-ヒドロキシイミノアセ
トアセトアミド)-3-ビニル-3-セフェム-
4-カルボン酸のベンズヒドリルエステル (25.0
g) を塩化メチレン (150 ml) とアニソール (15
ml) との混液に溶解する。得られた溶液に 2, 2,
2-トリフルオロ酢酸 (500 ml) を攪拌下 5°C に
て滴下した後、30 分間攪拌を続ける。

反応液を減圧下に濃縮して得られる残渣にジイ
ソプロピルエーテル (250 ml) を加えて粉碎する
と、固体状の物質 (16.5 g) が得られた。これを

イソプロピルアルコール (80ml) に溶かし、活性炭 (1.6 g) で処理した後 5 °C にて 3 時間放置する。得られた析出物を濾取すると無色の結晶 (7.8 g) を得た。(この結晶はイソプロピルアルコール 1 分子を包含する。)

得られた結晶 (6.0 g) をエタノール (25ml) と水 (50ml) の混液から再結晶して、7-(4-クロロ-2-ヒドロキシイミノアセトアセトアミド)-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸 (3.4 g) を得た。

mp : 134-138°C (分解)

IR (ヌジヨール) : 3350, 3450, 3250, 1770, 1700,
1665, 1540 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.83 および 3.57 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 5.80 (2H, s), 5.17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.57 (1H, d, $J=17\text{Hz}$); 5.78 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$ および $J=5\text{Hz}$), 6.88 (1H, dd, $J=17\text{Hz}$ および $J=11\text{Hz}$), 9.28 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 13.08 (1H, s)

製造例 7

7-(4-クロロ-2-ヒドロキシイミノアセトアセトアミド)-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(373.8mg)を、チオ尿素(76mg)、酢酸ナトリウム(82mg)および水(5ml)の混合物に加える。反応中は1.4%水酸化アンモニウム水溶液を加えることによりpH値を5.5から5.7の範囲に保つ。反応液を室温にて4時間攪拌した後、チオ尿素(38mg)を追加しさらに2時間攪拌を続ける。

黄色がかった反応液を酸性酸化アルミニウム(5.0g)(ウェルムファルマ社製)を充填したカラムを通して濾過する。(1%酢酸ナトリウム緩衝液(pH6.0)を用いて溶出した。)溶出液を、10%塩酸を用いてそのpH値を3.3に調整し、室温にてゆっくりと1時間攪拌する。析出物を濾取し、少量の冷水で洗浄した後減圧下五酸化リンの存在下に乾燥して、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-

セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(239 mg)を得た。

mp : 182-187°C (分解)

IR (スジョール) : 3350, 3300, 1770, 1690, 1630, 1600, 1560, 1520 cm^{-1} .

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.57 および 3.83 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 5.18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.33 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.60 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.80 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$ および $J=5\text{Hz}$), 6.70 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=11\text{Hz}$ および $J=17\text{Hz}$), 7.08 (2H, ブロード s), 9.43 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製造例 8

7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド] - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸(シン異性体)(4.26 g)を水(26ml)に懸濁した液に、塩酸(4.26ml)を室温にて加えた後、反応液を氷冷下に1時間攪拌する。溶媒を傾斜法にて除去し、油状の析出物をジエチルエーテル、アセトンおよびn-ヘキサンを用いて粉末化する。得ら

れた粉末を濾取し、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)の塩酸塩(4.30 g)を得た。

IR (ヌジオール) : 3200, 1760-1780, 1720,

1660-1680, 1625 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.70 (2H, ABq, $J=18$ および 26Hz), 5.22 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.75 (1H, dd, $J=8$ および 5Hz), 5.59 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6.85 (1H, s), 6.70-7.17 (2H, m), 9.67 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12.3 (1H, ブロード s)

製造例 9

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(0.4 g)を酢酸エチル(2 ml)とエタノール(2 ml)との混液に懸濁した液に、硫酸を10%含有する酢酸エチル溶液(0.54 ml)を氷冷下

に加えた後、反応液を氷冷下で1時間攪拌する。
反応液にジエチルエーテル(40ml)を加えさらに
氷冷下1時間攪拌する。析出物を濾取し、ジエチ
ルエーテルで洗浄した後減圧下に乾燥して、7-
[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-
-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル
-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)
の硫酸塩(0.48g)を得た。

IR (ヌジール) : 1765, 1750, 1720, 1660,

1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.73 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$

および 26Hz), 5.21 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.0

-5.90 (3H, m), 6.89 (1H, s), 6.70-7.17

(2H, m), 9.69 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

製造例10

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-
-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン
異性体)(0.5g)をメタノール(2ml)に懸濁
した液に、メタンスルホン酸(0.158g)のメタ

ノール (0.5ml) 中溶液を 0 ~ 5 °C にて加えた後、同温度で 1 時間攪拌する。反応液をエタノール中に滴下し、得られる析出物を濾取して、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)のメタンスルホン酸塩(0.56 g)を得た。

IR (スジョール) : 1760-1780, 1630-1670, 1590,
1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.40 (3H, s), 3.72 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$ および 26Hz), 5.22 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.59 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.60-5.90 (1H, m), 6.86 (1H, s), 6.67-7.17 (2H, m), 9.67 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12.2 (1H, ブロード s)

製造例 11

3-(N-ホルミル-N-ヒドロキシアミノ)プロピルホスホン酸(0.43 g)の水溶液(40ml)に 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3

7-5011
- ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (1.0 g) を激しく攪拌しながら加えた後、室温にて 5 時間攪拌する。反応液を凍結乾燥すると吸湿性の固体を得る。この固体をメタノール (10ml) に溶解し、ジエチルエーテル (500ml) 中に冷却下に滴下し、生じた沈殿を濾取して、粉末状の 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド] - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (シン異性体) の 3 - (N - ホルミル - N - ヒドロキシアミノ) プロピルホスホン酸塩 (0.50 g) を得る。

NMR (D_2O , δ) : 1.39-2.20 (4H, m), 3.47-3.87 (4H, m), 5.27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.30-5.73 (2H, m), 5.80 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.95 (1H, dd, $J=17\text{Hz}$ および $J=20\text{Hz}$), 7.11 (1H, s), 7.94, 8.29 (合計 1H, 各々 s)

7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド] - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (シン異性体) の A 型結晶並びに B 型結晶の製造

実施例 1

7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イ
ル) - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド] - 3
- ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (シン
異性体) (29.55 g) を水 (300 ml) に加え炭酸水
素ナトリウムの飽和水溶液を用いて pH6.0 に調整
する。得られた溶液を活性炭を担体とするカラム
クロマトグラフィーに付し、20% 水性アセトンに
て溶出する。溶出液を合わせて濃縮し体積を 500
ml とする。得られた溶液を 4 N 塩酸を用いて 35°C
にて pH1.8 とする。生成した析出物を濾取し、水
洗した後乾燥して 7 - [2 - (2 - アミノチア
ゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシイミノアセ
トアミド] - 3 - ビニル - 3 - セフェム - 4 -
カルボン酸 (シン異性体) の結晶 (A 型結晶)
(19.29 g) を得た。

IR (ヌジール) : 1760, 1670, 1620 cm^{-1}

実施例 2

7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イ
ル) - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド] - 3

ービニルー3ーセフェムー4ーカルボン酸（シン異性体）（0.5 g）をメタノール（10ml）に溶解した溶液に温水（35℃；1.5ml）を35℃にて滴下し、得られた溶液を3分間ゆっくりと攪拌する。その後室温にて放置する。生成した析出物を濾取し、水洗した後乾燥して、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸（シン異性体）の結晶（A型結晶）（0.4 g）を得た。

IR（ヌジヨール）：1760, 1670, 1620 cm^{-1}

以下に、このA型結晶の粉末X線回折結果を示す。測定条件は次の通りである。

対陰極：Cu フィルター：Ni

管電圧：30kv 管電流：10mA

検出器：シンチレーションカウンター



2 θ (°)	相 对 强 度
11.7	18
12.5	15
14.7	76
16.6	16
17.8	56
18.9	22
19.1	16
21.5	100
22.0	70
23.4	38
24.4	80
25.3	22
26.9	10
27.6	22
28.0.	40
29.6	18

実施例 3

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(10g)を酢酸エチル(20ml)およびエタノール(20ml)との混液に懸濁した液に、硫酸(2.0ml)の酢酸エチル(20ml)中溶液を滴下すると、懸濁液は透明な溶液となる。しだいに7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)の硫酸塩が析出するが、これを濾取し、水洗した後減圧下に乾燥する(収量:12.43g)。得られた硫酸塩を水(200ml)にできるだけ溶解した後、溶解した溶液を放置して析出する結晶を濾取し、水洗した後減圧下に乾燥して7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)の結晶(B型結晶)(1.0g)を得る。

IR (スジョール) : 3300, 1780, 1660, 1600, 1535,

1455 cm^{-1}

実施例 4

7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イ
ル) - 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド] - 3
- ビニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (シン
異性体) (20.0 g) を水 (200ml) に加え、炭酸
水素ナトリウムの飽和水溶液を用いて pH6.0 に調
整する。得られた溶液に活性炭を担体とするカラ
ムクロマトグラフィーに付し、20% の水性アセト
ンにて溶出する。溶出液を合わせて 200ml となる
まで濃縮する。この溶液を 10% 塩酸を用いて 15°C
にて pH2.2 とにし、0 °C にて 30 分間攪拌を続け
る。析出した結晶を濾取し、水洗した後乾燥して
7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル)
- 2 - ヒドロキシイミノアセトアミド] - 3 - ビ
ニル - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (シン異性
体) の結晶 (B 型結晶) (14.86 g) を得る。

IR (スジョール) : 3300, 1780, 1660, 1600, 1535,

1455 cm^{-1}

以下にこのB型結晶の粉末X線回折結果を示す。測定条件は前記実施例2のものと同じである。

2 θ (°)	相 対 強 度
5.8	18
7.8	28
8.0	21
11.7	100
15.6	43
16.1	68
18.0	14
18.7	57
19.4	31
20.9	50
21.2	57
22.3	75
22.5	36
23.5	10
24.4	60

2 θ (°)	相 对 强 度
25.1	12
25.6	54
26.2	63
28.0	16
28.6	22
28.8	30

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代 理 人 弁理士 青 木 高

